

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 724 844

②① N° d'enregistrement national : **94 11381**

⑤① Int Cl⁶ : A 61 K 33/10(A 61 K 33/10, 31:59)

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 23.09.94.

③⑦ Priorité :

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 29.03.96 Bulletin 96/13.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : LABORATOIRE INNOTHERA
SOCIETE ANONYME — FR.

⑦② Inventeur(s) : MEIGNANT CATHERINE et STENGER
ERIC.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire : CABINET BARDEHLE PAGENBERG ET
PARTNER.

⑤④ ASSOCIATION THERAPEUTIQUE VITAMINO-CALCIQUE, SON PROCEDE D'OBTENTION ET SON
UTILISATION.

⑤⑦ L'invention est relative à une association thérapeuti-
que vitamino-calcique comprenant du calcium sous forme
élémentaire et au moins une vitamine D, qui est caracté-
risée en ce que, pour sa mise en œuvre elle renferme, en
outre, au moins un liant à sec et en milieu humide combiné
en quantité synergique avec au moins un diluant; au moins
un liant et au moins un lubrifiant, l'un au moins dudit diluant
et dudit liant étant un édulcorant.

FR 2 724 844 - A1



La présente invention concerne une nouvelle association thérapeutique vitamino-calcique, son procédé d'obtention et son utilisation.

On connaît de nombreuses associations vitamino-calciques pour combattre diverses maladies.

5 Généralement, ces associations vitamino-calciques renferment un relativement faible dosage de calcium pour un dosage élevé de vitamine D.

Le WO-A-94 06435 concerne un procédé de traitement gynécologique utilisant notamment une combinaison de vitamine D et de calcium.

10 Le WO-A-92 19251 décrit une association de vitamine D avec du calcium pour combattre l'ostéoporose, ladite association étant plus particulièrement une boisson.

Le EP-A-0 197 514 décrit une composition pharmaceutique comprenant une hormone parathyroïde ou un fragment physiologiquement actif de celle-ci en combinaison avec de la vitamine D hydroxylée ou un
15 sel de calcium non toxique pour augmenter la masse osseuse.

Le DE-A-42 12 122 décrit un élément basse calorie à base de protéines, d'un sel de calcium et de vitamine D.

Il existe à l'heure actuelle un besoin de pouvoir disposer d'une association vitamino-calcique comportant un fort dosage de calcium pour
20 un faible dosage de vitamine D.

Du fait de la nature des sels de calcium disponibles acceptables du point de vue pharmaceutique, il est relativement difficile d'associer du calcium sous forme élémentaire avec de la vitamine D dans certains
25 rapports spécifiques. Ceci est particulièrement vrai si on désire obtenir des comprimés par un procédé de fabrication par compression directe. Les contraintes des principes actifs, à savoir le calcium sous forme élémentaire et la forme de vitamine D ne permettent pas une mise en oeuvre directe.

30 La présente invention résout les problèmes mentionnés ci-dessus en proposant une association thérapeutique vitamino-calcique comprenant du calcium sous forme élémentaire et au moins une vitamine D, qui est caractérisée en ce que, pour sa mise en oeuvre, elle renferme, en outre, au moins un liant à sec et en milieu humide combiné en quantité
35 synergique avec au moins un diluant, au moins un liant et au moins un

lubrifiant, l'un au moins dudit diluant et dudit liant étant un édulcorant.

La présente invention a également pour objet un procédé d'obtention d'une association thérapeutique vitamino-calcique comprenant du calcium sous forme élémentaire et au moins une vitamine D, qui est caractérisé en ce qu'il consiste : (a) à granuler le calcium sous forme élémentaire avec du liant à sec et en milieu humide ; (b) à prémélanger la vitamine D avec le liant édulcorant dans une étape séparée ; (c) à mélanger dans une autre étape séparée le diluant édulcorant, du liant édulcorant supplémentaire et l'arôme avec les produits des étapes (a) et (b) tout en ajoutant du lubrifiant ; (d) à comprimer éventuellement le mélange sur presse rotative.

L'invention se rapporte aussi à l'utilisation de la nouvelle association thérapeutique vitamino-calcique pour combattre l'ostéoporose.

L'invention est également relative aux caractéristiques ci-après :

- le calcium sous forme élémentaire provient d'un sel de calcium choisi parmi le carbonate de calcium, le pidolate de calcium, le lactate de calcium, le citrate de calcium, le gluconate de calcium, le chlorure de calcium, le glucoheptonate de calcium, le glycérophosphate de calcium et le phosphate de calcium ;
- la vitamine D est choisie parmi la vitamine D2 ou ergocalciférol ou la vitamine D3 ou cholécalciférol ou un mélange de celles-ci ;
- le liant à sec et en milieu humide est choisi parmi une cellulose, la maltodextrine et la polyvinylpyrrolidone ;
- le diluant et/ou le liant est un édulcorant et cet édulcorant est un polyol, ce(s) polyol(s) étant notamment choisi(s) parmi le mannitol, le sorbitol, le xylitol et le maltitol ;
- le lubrifiant est choisi parmi le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, l'huile de ricin hydrogénée, l'huile de coton hydrogénée, le béhénate de glycérol ;
- l'association vitamino-calcique comporte, en outre, un agent aromatisant ;
- l'association vitamino-calcique comporte, en outre, un acidifiant ;
- l'association vitamino-calcique renferme un édulcorant supplémentaire choisi parmi le saccharinate de sodium, le cyclamate de so-

dium et l'aspartame ;

— l'association vitamino-calcique répond à la formule générale :

	Calcium (carbonate de)	1 250 mg
	Quantité correspondant à calcium élément	500 mg
5	Cholécalciférol	4 mg *
	Xylitol	661 mg
	Sorbitol	500 mg
	Polyvinylpyrrolidone	45 mg
	Arôme (citron, orange, etc.)	20 mg
10	Stéarate de magnésium	20 mg

* Vitamine D3 dosée à 100 000 UI/g

ladite formule correspondant à un comprimé terminé à 2500 mg.

— l'association vitamino-calcique est sous forme d'un comprimé à croquer, d'un comprimé sécable, d'un comprimé à sucer, d'un sachet poudre, d'un sachet suspension, d'une ampoule buvable ou d'une solution en sachet.

◇

Divers avantages et caractéristiques de la présente invention
ressortiront des exemples de réalisation ci-après.

Exemple 1 : comprimé à croquer

	Calcium (carbonate de)	1 250 mg
25	Quantité correspondant à calcium élément	500 mg
	Cholécalciférol	4 mg *
	Xylitol	661 mg
	Sorbitol	500 mg
	Polyvinylpyrrolidone	45 mg
30	Arôme (citron, orange, etc.)	20 mg
	Stéarate de magnésium	20 mg

* Vitamine D3 dosée à 100 000 UI/g

pour un comprimé terminé à 2500 mg.

Dans cet exemple (ainsi que dans les suivants), le carbonate de calcium est du type SCORALITE 1B[®], SCORA ; il s'agit d'une poudre blanche

de granulométrie très fine d'un diamètre moyen de 12 micromètres environ, de densité élevée ($d = 1,3 \text{ g/cm}^3$ environ) présentant un mauvais écoulement et une mauvaise aptitude à la compression.

La vitamine D est du cholécalciférol (type 100 CWS[®], ROCHE) ; il s'agit d'une poudre granuleuse, de diamètre moyen de 200 micromètres environ, de couleur jaunâtre, dosée à 100 000 UI par gramme.

La présence de DL- α -tocophérol (environ 0,2 % m/m de vitamine E), lui confère une grande stabilité et empêche son oxydation.

Le diluant-édulcorant utilisé dans l'invention est de préférence du Xylitol (de type XYLITAB 300[®], FINNSUGAR) :

Ce xylitol est un polyol de saveur sucrée (équivalente à celle du saccharose), procurant une agréable sensation de fraîcheur dans la bouche, il est acariogène et très peu calorique (2,4 Kcal/g contre 4 Kcal/g pour le saccharose).

Ce xylitol utilisé possède des propriétés de comprimabilité supérieures à celles du xylitol standard.

Ce composé se présente sous la forme d'une poudre granuleuse, cristalline blanche, d'un diamètre moyen de 250 micromètres.

Le liant-édulcorant utilisé dans la présente invention est en particulier du sorbitol (de type NEOSORB P 60 W[®], ROQUETTE), ce polyol se présente sous la forme d'une poudre granuleuse blanche, d'un diamètre moyen de 200 micromètres et possède d'excellentes propriétés liantes en compression. Le sorbitol est de saveur sucrée (70 % de celle du saccharose), acariogène et peu calorique (2,4 Kcal/g).

Le liant de la présente invention est, de préférence, de la polyvinylpyrrolidone (de type KOLLIDON K 30[®], BASF) ; il se présente sous la forme d'une poudre blanchâtre granuleuse et possède de très grandes propriétés liantes en granulation humide. La valeur de la constante K caractérise les polyvinylpyrrolidones solubles et dépend de leur solubilité relative.

L'aromatisant est particulièrement un arôme citron (SBI) ; il se présente sous forme d'une poudre fine, jaunâtre, composée d'huiles essentielles atomisées sur de la maltodextrine. De nombreux essais réalisés durant la mise en oeuvre de la présente invention qui ont comparé différents arômes ont montré que l'arôme citron convenait parfaite-

ment bien au masquage du goût crayeux du carbonate de calcium et qu'il s'associait agréablement à la sensation de fraîcheur apportée par le xylitol.

Le lubrifiant est généralement du stéarate de magnésium se présentant sous forme d'une poudre fine, blanchâtre, permettant d'éviter le phénomène de grippage au niveau des matrices des presses à compresser quand l'association vitamino-calcique de la présente invention est sous forme de comprimés.

La quantité de calcium élémentaire par prise sera, de préférence, de 500 mg, ce qui correspond à 1250 mg de carbonate de calcium.

La quantité de cholécalciférol est de 4 mg par prise, ce qui correspond à 400 UI d'une vitamine D3 dosée à 100 000 UI/g. En pratique, la quantité de cholécalciférol par comprimé dépend du dosage de la matière première utilisée.

Les nombreux essais des formules de cet exemple (ainsi que des suivants) ont permis d'optimiser les quantités des différents excipients.

Pour obtenir un comprimé à croquer au goût le plus agréable, l'apport en liant à sec et en milieu humide combiné en quantité synergique avec au moins le diluant édulcorant, au moins le liant édulcorant et au moins le lubrifiant doit être important. Dans le cas d'un comprimé, celui-ci aura généralement une masse de 2500 mg.

Dans certains exemples de mise en oeuvre de la présente invention, on utilise une quantité de xylitol d'environ 661 mg, qui correspond à la quantité nécessaire à incorporer pour obtenir le meilleur masquage de goût du carbonate de calcium sans pour autant diminuer la comprimabilité du mélange, les propriétés du xylitol en compression étant moyennes.

Le sorbitol est utilisé à raison d'environ 500 mg car il s'agit de la quantité nécessaire à incorporer pour obtenir une parfaite reproductibilité de la fourchette de résistance à la rupture, paramètre critique dans le cas des comprimés à croquer. Une quantité supérieure, au détriment du xylitol, diminuerait les qualités gustatives du comprimé.

La polyvinylpyrrolidone est utilisée à raison d'environ 45 mg, lors de la granulation humide du carbonate de calcium, une partie (20 mg) est mélangée à sec avec le carbonate de calcium, la partie restante

(25 mg) est utilisée en solution à 10 % dans de l'eau déminéralisée à froid. Une teneur en polyvinylpyrrolidone inférieure à 40 mg entraîne une trop grande friabilité des grains de carbonate de calcium. Une quantité plus importante n'apporte pas de réels bénéfices.

- 5 La quantité d'arôme citron est d'environ 20 mg, il s'agit de la quantité nécessaire pour aromatiser de façon satisfaisante le comprimé. Une faible variation de cette quantité (± 3 mg) ne modifie pratiquement pas le goût final.

- 10 La quantité de stéarate de magnésium est d'environ 20 mg. Il s'agit de la quantité nécessaire pour obtenir une lubrification satisfaisante lors de la compression. Une quantité plus faible d'environ 15 mg entraîne un phénomène de grippage, alors qu'une quantité supérieure de 25 mg tend à diminuer la dureté du comprimé et risque de modifier son goût.

- 15 Les caractéristiques physiques des éléments de l'association vitamino-calcique de la présente invention vont être indiquées ci-après.

- 20 Le carbonate de calcium a un écoulement nul et une densité apparente (g/cm^3) d'environ 1,28 à 1,35 et une humidité résiduelle en pour-cent de 0,1. La vitamine D3 cholécalciférol sous forme d'un concentrat de forme pulvérulente a un écoulement de 6 secondes pour 100 g de poudre, une densité apparente en g/cm^3 de 0,73, une humidité résiduelle en pour-cent de 6,4 et un dosage en UI/g de 100 000.

Le xylitol a un écoulement nul, une densité apparente en g/cm^3 d'environ 0,68-0,69, une humidité résiduelle en pour-cent de 0,2 à 0,3.

- 25 Le sorbitol a des écoulements dans la gamme de 4 à 5 secondes pour 100 g de poudre, une densité apparente en g/cm^3 de 0,71 à 0,73 et une humidité résiduelle en pour-cent de 0,5 à 0,8.

- 30 Les étapes de mise en oeuvre préférées du procédé d'obtention de l'association vitamino-calcique de la présente invention vont maintenant être exposées.

Une granulation humide du carbonate de calcium est tout d'abord effectuée.

- 35 Dans cette mise en oeuvre, le carbonate de calcium et la polyvinylpyrrolidone sont tamisés sur un tamiseur vibrant pourvu d'une grille d'ouverture de maille appropriée ; ces poudres sont introduites dans un

mélangeur et mélangées peu de temps à une vitesse appropriée. De la solution de polyvinylpyrrolidone est ajoutée par étapes successives. Une granulation est effectuée jusqu'à l'obtention d'une masse humide, permettant une étape de précalibrage suivante.

- 5 Une précalibration est effectuée sur un granulateur muni d'une grille d'ouverture de maille appropriée.

Le produit résultant est séché sur un lit d'air fluidisé et laissé à refroidir.

- 10 La perte de masse à la dessiccation est déterminée et une calibration sur une grille d'ouverture de maille appropriée est effectuée.

Parallèlement, la vitamine D3 est prémélangée et, après un tamisage, elle est mélangée avec du sorbitol dans un mélangeur pendant une durée appropriée et à une vitesse de rotation convenable.

- 15 On réalise ensuite le mélange avec les autres constituants en tamisant du xylitol, du sorbitol et l'arôme sur un tamis vibrant équipé d'une grille à ouverture de mailles appropriée. On mélange ces trois constituants avec le prémélange de vitamine D3-sorbitol dans un mélangeur à une vitesse appropriée. On introduit ensuite le carbonate de calcium granulé et on le mélange pendant la durée requise à la vitesse
20 appropriée.

Le stéarate de magnésium est tamisé sur un tamis vibrant muni d'une grille d'ouverture de maille appropriée puis l'ensemble est mélangé dans un mélangeur.

- 25 L'ensemble ci-dessus peut être ensuite comprimé sur une presse à comprimer en contrôlant régulièrement l'uniformité de la masse et la résistance à la rupture. Les durées de mélange, les vitesses de rotation et les dimensions des tamis sont classiques et sont bien connues de l'homme du métier.

- 30 Ainsi, la présente invention permet d'obtenir une association vitamino-calcique contenant 500 mg de calcium élémentaire et 4 mg d vitamine par prise, association qui est notamment sous la forme d'un comprimé à croquer qui est d'un goût agréable et d'une dureté adaptée aux patients. Plus particulièrement, à titre d'exemple non limitatif, les doses qui seront généralement utilisées se situeront dans les gammes
35 suivantes : calcium sous forme élémentaire, environ 500 mg à environ

1500 mg ; vitamine D ou mélange de vitamines D, environ 2 mg à environ 12 mg. Une telle association vitamino-calcique, notamment sous forme de comprimés, ne contient ni sucre ni sodium.

Cependant, d'autres formes galéniques sont possibles comme indiqué dans les divers autres exemples ci-dessous de l'invention.

Exemple 2 : comprimé sécable (à avaler)

	Carbonate de calcium	1,250 g
10	Vitamine D3	0,004 g
	Cellulose microcristalline	0,236 g
	Polyvinylpyrrolidone	0,040 g
	Stéarate de magnésium	0,020 g
	pour un comprimé de 1,60 g	

15

Exemple 3 : sachet poudre

	Pidolate de calcium	3,746 g
	Vitamine D3	0,004 g
20	Maltodextrine	2,000 g
	Silice colloïdale	0,030 g
	Aspartame	0,020 g
	Acide citrique	0,150 g
	Arôme orange	0,050 g
25	pour un sachet de 6 g	

Exemple 4 : sachet poudre

	Pidolate de calcium	1,5 g
30	Glucoséptonate de calcium	3,70 g
	Vitamine D3	0,004 g
	Sorbitol	1,726 g
	Arôme citron	0,055 g
	Saccharinate de sodium	0,015 g
35	pour un sachet de 7 g	

Exemple 5 : sachet poudre

	Pidolate de calcium	2,00 g
5	Glucoséptonate de calcium	2,73 g
	Carbonate de calcium	0,250 g
	Vitamine D3	0,004 g
	Maltitol	1,500 g
	Saccharinate de sodium	0,050 g
10	Arôme orange	0,106 g
	Silice colloïdale	0,020 g
	Acide citrique	0,690 g
	pour un sachet de 7,35 g	

Exemple 6 : sachet suspension

	Carbonate de calcium	1,250 g
	Vitamine D3	0,004 g
	Carboxyméthylcellulose	0,050 g
20	Gomme xanthane	0,036 g
	Saccharose	2,000 g
	Acide citrique	0,070 g
	Arôme citron	0,070 g
	Acide benzoïque	0,020 g
25	pour un sachet de 3,5 g	

Exemple 7 : sachet poudre

	Lactate de calcium	2,720 g
30	Vitamine D3	0,004 g
	Mannitol	2,206 g
	Polyvinylpyrrolidone	0,030 g
	Aspartame	0,020 g
	Arôme	0,020 g
35	pour un sachet de 5 g	

Exemple 8 : ampoule buvabl

	Pidolate de calcium	3,746 g
5	Vitamine D3	0,004 g
	Saccharose	3,650 g
	Glycérine	2,50 g
	Acide citrique	0,050 g
	Acide benzoïque	0,020 g
10	Arôme orange	0,030 g
	pour une ampoule de 10 ml	

Exemple 9 : solution en sachet

15	Pidolate de calcium	3,740 g
	Vitamine D3	0,004 g
	Saccharose	2,140 g
	Glycérine	2,00 g
	Acide citrique	0,050 g
20	Acide benzoïque	0,020 g
	Arôme citron	0,040 g
	pour un sachet de 8 g	

De façon générale, pour la mise en oeuvre de comprimés du type à
25 croquer ou à sucer on utilisera du carbonate de calcium.

Dans les autres formes galéniques du type suspension en sachet, poudres en sachet, poudres en vrac, tous les sels de calcium sont envisageables.

Dans le cas d'ampoules buvables le sel de calcium sera du pidolate
30 de calcium ou du chlorure de calcium.

Pour les solutions en sachets on utilisera aussi, de préférence, du pidolate de calcium et du chlorure de calcium.

L'invention n'est pas limitée aux modes de réalisation décrits ci-dessus en détail et diverses modifications peuvent y être apportés
35 sans sortir de son étendue.

REVENDEICATIONS

1. Association thérapeutique vitamino-calcique comprenant du calcium sous forme élémentaire et au moins une vitamine D, caractérisée en ce que pour sa mise en oeuvre elle renferme, en outre, au moins un liant à sec et en milieu humide combiné en quantité synergique avec au moins un diluant, au moins un liant et au moins un lubrifiant, l'un au moins dudit diluant et dudit liant étant un édulcorant.
2. Association thérapeutique vitamino-calcique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le calcium sous forme élémentaire provient d'un sel de calcium choisi parmi le carbonate de calcium, le pidolate de calcium, le lactate de calcium, le citrate de calcium, le gluconate de calcium, le chlorure de calcium, le glucoheptonate de calcium, le glycérophosphate de calcium et le phosphate de calcium.
3. Association thérapeutique vitamino-calcique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la vitamine D est choisie parmi la vitamine D2 ou ergocalciférol ou la vitamine D3 ou cholécalciférol ou un mélange de celles-ci.
4. Association thérapeutique vitamino-calcique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le liant à sec et en milieu humide est choisi parmi une cellulose, la maltodextrine et la polyvinylpyrrolidone.
5. Association thérapeutique vitamino-calcique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le diluant est un édulcorant et cet édulcorant est un polyol.
6. Association thérapeutique vitamino-calcique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le liant est un édulcorant et cet édulcorant est un polyol.
7. Association thérapeutique vitamino-calcique selon l'une des revendications 5 et 6, caractérisée en ce que le polyol est choisi parmi le

mannitol, le sorbitol, le xylitol et le maltitol.

8. Association thérapeutique vitamino-calcique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le lubrifiant est choisi parmi le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, l'huile de ricin hydrogénée, l'huile de coton hydrogénée, le béhénate de glycérol.

9. Association thérapeutique vitamino-calcique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle renferme, en outre, un agent aromatisant.

10. Association thérapeutique vitamino-calcique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend, en outre, un acidifiant.

11. Association thérapeutique vitamino-calcique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend un édulcorant supplémentaire choisi parmi le saccharinate de sodium, le cyclamate de sodium et l'aspartame.

12. Association thérapeutique vitamino-calcique selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle répond à la formule générale :

	Calcium (carbonate de)	1 250 mg
	Quantité correspondant à calcium élément	500 mg
25	Cholécalciférol	4 mg *
	Xylitol	661 mg
	Sorbitol	500 mg
	Polyvinylpyrrolidone	45 mg
	Arôme (citron, orange, etc.)	20 mg
30	Stéarate de magnésium	20 mg
	* Vitamine D3 dosée à 100 000 UI/g,	
	ladite formule correspondant à un comprimé terminé à 2 500 mg.	

13. Association thérapeutique vitamino-calcique selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle est sous la forme d'un

comprimé à croquer, d'un comprimé sécable, d'un comprimé à sucer, d'un sachet poudre, d'un sachet suspension, d'une ampoule buvable ou d'une solution en sachet.

- 5 14. Procédé d'obtention d'une association thérapeutique vitamino-calci-
calci- que comprenant du calcium sous forme élémentaire et au moins
une vitamine D, caractérisé en ce qu'il consiste :
- 10 (a) à granuler le calcium sous forme élémentaire avec du liant à sec et
 en milieu humide ;
- (b) à prémélanger la vitamine D avec le liant édulcorant dans une
 étape séparée ;
- (c) à mélanger dans une autre étape séparée le diluant édulcorant, du
 liant édulcorant supplémentaire et l'arôme avec les produits des
 étapes (a) et (b) tout en ajoutant du lubrifiant ;
- 15 (d) à comprimer éventuellement le mélange sur presse rotative.

15. L'utilisation de l'association thérapeutique vitamino-calci-
que selon l'une des revendications 1 à 13 pour combattre l'ostéoporose.

20

25

30

35

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2724844

N° d'enregistrement
nationalFA 504937
FR 9411381

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP-A-0 413 828 (TEIJIN LIMITED) * revendications 1-7 * * page 2, ligne 11 - ligne 19 * * page 5, ligne 5 - ligne 29 * -----	1-8, 13, 15
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL. 4)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
24 Mai 1995		Ventura Amat, A
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'exocentre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons Δ : membre de la même famille, document correspondant		

1
EPO FORM 150 (3.82 (P04C1))

THIS PAGE BLANK (USPTO)